

La enfermedad pulpar dental equina en la clínica del dolor y anestesiología estomatológica veterinaria

(Artículo de Revisión con Casos personales)

Rafael Argueta López [1], Rafael Argueta García [2] y Ana María Berlín Gómez [3]

[1] M. en C., Dipl. En Anest., Dipl. En Anest. Cardio., Dipl. En Clin. Del Dol., Dipl. En Anest. Estomatol., Dipl. En Anest. Vet., Dipl. En En Cardiol., Dipl. En Odontol., Dipl. En Anest. De Urg., Dipl. En Farm. Y Terap. Med., Dip. En Acup. Vet.

Universidad Nacional Autónoma de México. Universidad Autónoma del Estado de México. Práctica privada. Anestesiología. Académico Investigador. Toluca, Estado de México.

[2] M.C. Esp. En Anest. Subesp. Anest. Ped.

Departamento de Ciencias Biomédicas, Facultad de odontología de la Universidad Autónoma del Estado de México (UAEM), Toluca, Estado de México. Académico-exclusividad de tiempo completo definitivo. Adscrito al servicio de anestesiología pediátrica del Hospital para el Niño del DIFEM. Toluca, México desde 1981 a la fecha.

Correspondencia: Pase Tollocan esq. Jesús Carranza s/n, Colonia Universidad, Facultad de Odontología de la UAEM, Toluca, Estado de México. E-mail: ravetmx13@hotmail.com, facebook: facebook.com/rafael.argueta1, Twitter: twitter.com/ArguetaAnest.

[3] E.C.D. Dipl. En Odontol. Vet. Facultad de Odontología. Universidad Nacional Autónoma de México. Toluca, Estado de México. Estudiante e Investigadora de tiempo completo. Odontología Veterinaria en Pequeñas Especies, Equinos y Fauna Silvestre.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad endodóntica en equinos se produce cuando la pulpa dental (el tejido conectivo, vasos sanguíneos y los nervios en el centro del diente) se infecta o se inflama. La pulpa está protegida de las bacterias por el esmalte impermeable que cubre la dentina de la corona. Daños en el esmalte, ya sea a través de un trauma o de una alteración del desarrollo que permitan que las bacterias alcancen la pulpa, se traducirán en pulpitis y, posiblemente, necrosis de la pulpa. Los tratamientos erróneos también puede lesionar la pulpa más allá de su capacidad de curar. Un diente con la exposición directa de la pasta en un sitio de fractura requiere un tratamiento de endodoncia o extracción. Los dientes se fracturan por

trauma externo (por ejemplo, la captura de las rocas, los impactos en carreras, el juego agresivo) o de morder objetos inapropiados (por ejemplo las paredes, pezuñas, alimento duro, rocas, cercas o jaulas). Una pulpa inflamada o muerta libera mediadores de la inflamación en los tejidos periapicales, por donde sale el diente enfermo por el delta apical en la punta de la raíz o por medio de los conductos laterales. Los tejidos en estos sitios desarrollan un granuloma, quiste o absceso. La caries es una infección bacteriana del diente; cuando ocurre, los microorganismos pueden infectar la pulpa rápidamente.

Respuesta inflamatoria pulpar en caballos

Aunque la pulpa dental comparte muchas propiedades con otros tejidos conectivos del organismo, su peculiar localización la dota de importantes características especiales que son totalmente iguales en humanos y equinos. Cuando se lesiona la pulpa coronal se produce una inflamación. Como parte de esta reacción, habrá un aumento de la permeabilidad vascular y una filtración de líquidos hacia los tejidos circundantes. A diferencia de la mayoría de tejidos blandos, la pulpa carece de espacio para hincharse, produciéndose así un aumento de presión (Argueta et al., 2012).

La pulpa dental dispone de una irrigación muy rica que, gracias al intercambio dinámico de líquidos entre los capilares y los tejidos, genera y mantiene una presión hidrostática extravascular en el interior de esta cámara rígida. La presión intrapulpar puede verse aumentada en una zona aislada de la pulpa y sobrepasar el umbral de las estructuras sensitivas periféricas de la zona; de esta manera se generaría el dolor. La fuente principal de irrigación sanguínea de la pulpa se encuentra a una distancia considerable de la masa principal de tejido coronario. Las lesiones pulpares en equinos serán en su mayoría de características irreversibles y de grado 5 a 8 en EVA (Argueta, 2012).

Etiología de la patología pulpar en equinos

Vía natural:

Caries

Traumatismos (fractura, luxación, bruxismo...)

Atrición

Abrasión

Anomalías morfológicas dentales (diente invaginado, dens in dente...)

Envejecimiento

Idiopáticas (reabsorción interna)

Enfermedades generales (hipofosfatemia hereditaria)

Provocadas por el clínico veterinario

Preparación de cavidades (calor, secado, exposición pulpar...)

Colocación de materiales irritantes

Colocación de sustancias medicamentosas

Microfiltración

Movimientos ortodóncicos

Raspado periodontal

Inflamación y dolor pulpar en equinos

Los dos componentes clave en la inflamación pulpar en equinos son la microcirculación y las fibras nerviosas sensoriales llamados nociceptores. La emoción de las fibras A- δ parece tener un efecto insignificante sobre el flujo sanguíneo pulpar, mientras que la activación de las fibras C causa un aumento de actividad nociceptiva. Este aumento inducido por las fibras C es causada por neuroquininas, especialmente sustancia P, que se libera desde las terminales nerviosas de fibras C. La alteración del flujo sanguíneo pulpar tiene diferentes efectos sobre la actividad de los nervios sensoriales. El proceso proinflamatorio mediado por neuropéptido (sustancia P) fue mencionado por primera vez alrededor de los años 30 y se avanzó mucho en relación a su estudio. Harrison Selena (2001) demostró que la sustancia P está implicada en la inflamación y el dolor pulpar, y esto lo comprobamos teórica y prácticamente en equinos (Argueta et al., 2012).

Los niveles extracelulares de la sustancia P se incrementan en pulpa sintomática y tejido diagnosticado con pulpitis irreversible. Estudios posteriores han encontrado que hay extravasación de plasma que da la formación de edema. La inflamación neurogénica, que es el resultado de liberación de neuropéptido periférico, provoca cambios en la permeabilidad vascular de la pulpa en los equinos, situación que se da igualmente en humanos. La sustancia P provoca una vasodilatación y la contracción de células endoteliales, causando una fuga incrementada de proteínas plasmáticas (Argueta et al., 2012). Estos efectos están mediados por la proteína G asociada con receptor NK-1. Aunque su acción no es tan rápida como los canales de iones, receptores asociados a proteínas G tienen un amplio impacto por

tratarse de segundos mensajeros tales como AMPc, GMPc y el IP3 (Bowles Walter R, 2003).

Un aumento de ocho veces en la concentración de sustancia P, provoca en el tejido pulpar la llamada pulpitis irreversible contra tejido pulpar normal. Por lo tanto, la pulpitis irreversible está asociada a esta importante activación del sistema peptidérgico. El dolor odontogénico en el equino, al igual que en el humano, implica a menudo que el tejido pulpar se encuentre inflamado. La sustancia P liberada de las fibras aferentes (por ejemplo, nociceptores) está asociada con el desarrollo de la inflamación neurogénica. Este aumento extracelular puede afectar a la compleja interacción entre células de la pulpa y las células inmunocompetentes, los vasos sanguíneos y fibras nerviosas. La restauración de la celulosa también implica participación de neuropéptidos: péptidos neurotransmisores o neuromoduladores liberados por las neuronas, que desencadenan efectos biológicos y participan en la activación de receptores en la membrana plasmática (Argueta et al., 2012; Holguín M. M. et al., 2008).

Bioquímica de la inflamación y dolor pulpar en equinos

Una gran variedad de mediadores químicos endógenos se han asociado con la inflamación y el dolor que causa en equinos, y hemos investigado en la actualidad a algunos de ellos que son los principales involucrados en la génesis nociceptiva pulpar, los mismos que se mencionan en humanos. Estos mediadores son: histamina, bradiquinina, 5-hidroxitriptamina, prostaglandina E2, prostacilinas, GRPC y FNT alfa (Argueta et al., 2012).

La bradiquinina (BK) es un potente mediador de la inflamación y del dolor. Se puede estimular terminales nociceptivas periféricas para causar dolor y sensibilizar las fibras nerviosas con estímulos térmicos, químicos y mecánicos. También puede actuar sinérgicamente en combinación con otras sustancias, tales como prostaglandinas y 5-hidroxitriptamina para producir signos y síntomas de inflamación aguda. La bradiquinina produce respuestas inflamatorias entre las que se incluyen vasodilatación, extravasación plasmática y el reclutamiento de células inflamatorias. También induce otros efectos secundarios que pueden conducir a la producción de mediadores inflamatorios adicionales. Los niveles extracelulares de bradicinina son significativamente elevados durante pulpitis irreversible. La irritación de la pulpa dental producida por las bacterias, los estímulos mecánicos o químicos puede causar inflamación. Además de la activación de otros sistemas, tales como el quininas, coagulación y el sistema de complemento, estos estímulos pueden causar la conversión enzimática del ácido araquidónico en mediadores biológicamente activos. Estos son los ácidos hidroperoxieicosanoico y

hidroxieicosanoico, así como los leucotrienos, las PGs y ácido tromboxano (Argueta et al., 2012).

Las prostaglandinas se han implicado en muchos aspectos de los procesos de inflamación y dolor, incluso vasodilatación, permeabilidad vascular aumentada, resorción ósea, y quimiotaxis. Las PGs se sintetizan a través de la enzima COX. La síntesis de PG se inicia con la descomposición del ácido araquidónico por la acción de la fosfolipasa A2 de la membrana celular. El ácido araquidónico causa la producción de PG a través del metabolismo COX, la enzima implicada en la producción de PG. Dentro de la familia PG, PGE 2 se han documentado en la enfermedad de pulpa humana, equina y de perros y gatos (Argueta et al., 2012; Chan Yu-Chao et al., 2003). PGE2 es un potente estimulador de la resorción ósea. La síntesis de PGE2 está regulada por múltiples pasos metabólicos que implican varias enzimas diferentes. COX es uno de las enzimas responsables de la conversión de ácido araquidónico a PGE2.

COX- 2 es una enzima inducible y parece la responsable de la síntesis de PG en el sitio de inflamación debido a que se encuentra a niveles bajos o indetectables en tejidos sanos y a niveles aumentados en el tejido inflamado; mediadores inflamatorios tales como IL-1, TNF- α factores de crecimiento, LPS y las células tumorales son estimulados por la enzima COX-2 en todas las especies citadas (Argueta et al., 2012). PG E2 y F2 se pueden identificar en pulpa inflamada y no inflamada. En las pulpas de las especies citadas con inflamación crónica asintomática se encontraron valores significativamente más altos de PGE2, pero no de PGF2- α . El tejido pulpar que sufre dolor mostró concentraciones más altas de ambas PGs que aquél sin dolor. Esto puede ocurrir como resultado de daño tisular significativo y lisis celular que se observa en las pulpas dolorosas expuestas a la caries dental, así como por la llegada de leucocitos polimorfonucleares al tejido inflamado.

Otros mediadores de la inflamación e inductores nociceptivos en equinos

Sistema del complemento

Consta aproximadamente de 20 proteínas solubles:

Existen varios grupos de componentes tempranos, que pertenecen a las vías clásica, alternativa y de las lectinas.

La vía alternativa y la vía de las lectinas pueden activarse directamente sobre la superficie de muchos microorganismos.

Los componentes tempranos de ambas vías actúan localmente activando C3.

La última consecuencia de la activación del complemento es el ensamblaje de los denominados componentes tardíos del complemento.

Forman grandes complejos proteicos, denominados complejos de ataque de membrana.

Resultado de la activación: lisis directa del patógeno o su opsonización.

Si el complemento no logra eliminar el patógeno:

Su activación sostenida genera anafilotoxinas (C3a y C5a).

Se induce inflamación.

Aumenta el flujo de células y moléculas a la zona de infección.

El sistema del complemento y su función en la pulpa dental del caballo

Lisis de células: el MAC (membrane attack complex/complejo de ataque a la membrana) puede lisar bacterias gram-negativas, parásitos, virus encapsulados, eritrocitos y células nucleadas. Las bacterias gram-positivas son bastante resistentes a la acción del complemento.

Respuesta inflamatoria (más importante en relación al dolor pulpar equino): los pequeños fragmentos que resultan de la fragmentación de componentes del complemento, C3a, C4a y C5a se llaman anafilotoxinas y se unen a receptores en células cebadas y basófilos. La interacción induce su degranulación, liberando histamina y otras sustancias farmacológicamente activas. Estas sustancias aumentan la permeabilidad y vasodilatación. Asimismo, C3a, C5a y C5b67 inducen monocitos y neutrófilos a adherirse al endotelio para iniciar su extravasación.

El Óxido nítrico (NO) en la Nocicepción en el equino

Las investigaciones en el campo del dolor y de la analgesia se están enfocando hacia los eventos celulares y moleculares subyacentes a los mecanismos de dolor crónico. En particular, está recibiendo mucha atención el óxido nítrico (ON), un tipo de neurotransmisor. El ON es un radical libre gaseoso e inestable que resulta de la oxidación de la L-arginina a L-citrulina en una reacción catalizada por la sintetasa del óxido nítrico.

El ON cumple un papel de molécula citotóxica de macrófagos activados y de relajante de músculo liso. Además de estas funciones, el ON actúa como neuromodulador y/o neurotransmisor en el sistema nervioso, en las fases

nociceptivas. Es una de las sustancias algógenas que más daño celular produce, si no la que más (Argueta et al., 2012).

Reportes recientes han comenzado a definir el papel del ON en los procesos nociceptivos en la médula espinal. Asociado a receptores sensibles al N-metil-D-aspartato (NMDA), parece estar involucrado en los mecanismos subyacentes de la hiperalgesia, involucrado en la facilitación de reflejos como los térmicos. Es más, parece que la producción sostenida del ON y la subsecuente activación de la guanilato ciclasa soluble en la médula espinal lumbar, son condiciones requeridas para el mantenimiento de la hiperalgesia producida en modelos de dolor persistente o de tipo crónico, siendo esto de vital importancia para el tratamiento farmacológico de este tipo de proceso algico (Argueta et al., 2012).

Conclusiones

La causa de los procesos inflamatorios pulpares es variada y su fase aguda es sinónimo de respuesta inmune inespecífica, la cual tiene origen vascular y exudativo, con predominio de polimorfonucleares. En respuesta a esto es evidente el porqué de los procesos nociceptivos y la presentación de hiperalgesia y alodinia en las patologías pulpares. Desgraciadamente, el desconocimiento en fisiopatología del dolor pulpar, inflamación, mediadores químicos involucrados y respuesta inmune de la misma, así como de la algología en odontología, hace del tratamiento del dolor en los procedimientos odontológicos y en especial los endodónticos un verdadero problema para los clínicos. Los autores, tras la extensa revisión de casos, literatura y experiencia personal corroboran las palabras encontradas en dicha investigación “el dolor de origen pulpar en todas las especialidades odontológicas es el más importante de controlar antes del tratamiento definitivo, lamentablemente el 90% de los tratamientos fracasan y el paciente y propietario en el caso de pacientes veterinarios jamás regresan a consulta por la mala experiencia”.

Por otra parte los autores hacen referencia a la respuesta inflamatoria básicamente en: “En la respuesta inflamatoria aguda pulpar se identifican 3 fases esenciales las cuales se resumen en cambios hemodinámicos, alteración de la permeabilidad vascular y modificaciones celulares polimorfonucleares, que tienen lugar en un tejido contenido dentro de una cavidad rígida e inextensible”. Los extensos mediadores químicos constituyen un protagonismo más importante que todos los cambios morfofisiopatológicos que se suscitan en la inflamación aguda pulpar y que son definitivamente causantes del dolor y pieza importante para el control del mismo. Es lógico el razonamiento de que al carecer de información sobre de ellos se tengan fracasos en los tratamientos antinociceptivos. Además del desconocimiento de la existencia de una estrecha relación entre las bases

morfofisiopatológicas de la respuesta de dicho proceso inflamatorio y los estadios pulpares, los autores hacen notar que los odontólogos humanos y veterinarios en práctica no son los culpables en su fracaso con tan alto porcentaje (90%), sino el problema que hemos detectado tras 40 años de enseñanza: en la mayoría de las facultades (en especial en el estado de México) la enseñanza biomédica está totalmente desprotegida y el alumno no sale con los conocimientos biomédicos necesarios para entender estos mecanismos en los estudios de posgrado, como lo es la especialización de endodoncia, entre otras como la CMF (cirugía maxilofacial).

Las ciencias odontológicas son de todo nuestro respeto y nos apasiona el dolor dental, por ello de estas investigaciones, pero es lamentable que todavía en estos tiempos haya pensamientos del tipo “el dolor dental no es significativo, solo es psicológico”. Es por ello que los autores invitan a la reflexión a todos aquellos que estén involucrados en la enseñanza a la actualización de tan importante y necesario conocimiento a profundidad, dado que el dolor constituye el 80% de sus visitas a consulta, tanto en humanos como en pacientes veterinarios. También se invita a los alumnos a exigir una educación biomédica competente y no dar toda la atención a lo técnico en humanos y zootécnico en pacientes veterinarios como los equinos. Definitivamente, existimos muchos médicos cirujanos y médicos veterinarios especialistas, en el estado de México y resto del mundo, que estamos lo suficientemente preparados para hacernos cargo del lado biomédico de esta extraordinaria licenciatura, pero que desgraciadamente son reemplazados en muchas partes por maestros sin competencia demostrada, donde lamentablemente al tema de dolor sólo se le da en toda la carrera una hora para su enseñanza, situación que en definitiva sabemos que es imposible.

Bibliografía

1. Azuero-Holguín María Mercedes, Javier Caviedes-Bucheli, Hugo Roberto Muñoz and Esteban Ulate. Neuropeptides in Dental Pulp: The Silent Protagonists. JOE. Vol 34, Number 7, July 2008.
2. Bergenholtz G. Endodoncia: diagnóstico y tratamiento de la pulpa dental . Ed Manual Moderno. 2007
3. Bircher ME, et al. Fisiología Oral. UNR editora. 2009.
4. Bowles Walter R., John C. Withrow, Allen M. Lepinski, and Kenneth M. Hargreaves. Tissue Levels of Immunoreactive Substance P are Increased in Patients with Irreversible Pulpitis. JOE. Vol.29, No. 4, April 2003.

5. Chang MC, Chen YJ, Tai TF, et al. Cytokine-induced prostaglandin E2 production and cyclooxygenase-2 expression in dental pulp cells: downstream calcium signalling via activation of prostaglandin EP receptor. *Int Endod J* 2006;39:819–26.
6. Chang Yu-Chao, Shun-Fa Yang, Fu-Mei Huang, Chia-Ming Liu, Kuo-Wei Tai, and Yih-Shou Hsieh. Proinflammatory Cytokines Induce Cyclooxygenase-2 mRNA and Protein Expression in Human Pulp Cell Cultures. *JOE*. Vol. 29, No. 3, March 2003
7. Chao D, Bazzi-Asaad A, Balboni G, Xia Y. delta-, but not mu-, opioid receptor stabilizes K(+) homeostasis by reducing Ca(2+) influx in the cortex during acute hypoxia. *J Cell Physiol*. 2007 Jul;212(1):60-7.
8. Cingolani H. y Houssay A. *Fisiología humana de Houssay* . Ed El Ateneo. 7^o edición. 2008
9. Coon David, Ajay Gulati, Cameron Cowan and Jianing He. The Role of Cyclooxygenase-2 (COX-2) in Inflammatory Bone Resorption. *JOE*. Volume 33, Number 4, April 2007
10. Dionne RA, Lepinski AM, Gordon SM, et al. Analgesic effects of peripherally administered opioids in clinical models of acute and chronic inflammation. *Clin Pharmacol Ther* 2001;70:66–73.
11. Dionne RA, Max MB, Gordon SM, et al. The substance P receptor antagonist CP-99,994 reduces acute postoperative pain. *Clin Pharmacol Ther*; 64:562–8. 1998
12. Gómez-Román JJ, JM Cifrián Martínez, S. Fernández Rozas, J. Fernando Val-Bernal. Expresión hormonal y de receptores opioides en pulmón fetal y del adulto. *Arch Bronconeumol* 2002;38(8):362-6.
13. Glazebrook PA, Ramirez AN, Schild JH, et al. Potassium channels Kv1.1, Kv1.2 and Kv1.6 influence excitability of rat visceral sensory neurons. *J Physiol* 2002; 541:467– 82.
14. Güven Günseli, Ceyhan Altun, Ömer Günhan, Taskin Gurbuz, Feridun Basak, Erman Akbulut and Zafer C. Cehreli. Co-Expression of Cyclooxygenase-2 and Vascular Endothelial Growth Factor in Inflamed Human Pulp: An Immunohistochemical Study. *JOE*. Vol 33, No 1, January 2007.

15. Hargreaves Kenneth M, Douglass L. Jackson, Walter R. Bowles. Adrenergic Regulation of Capsaicin-sensitive Neurons in Dental Pulp. JOE. Vol. 29, No. 6, June 2003.
16. Harrison Selena and Pierangelo Geppetti. Substance P. Int J Biochem Cell Biol; 33:555–76.05 2001
17. He Jianing, Rosamond Tomlinson, David Coon, Ajay Gulati, and Cameron Cowan. Proinflammatory Cytokine Expression in Cyclooxygenase-2– deficient Primary Osteoblasts. JOE. Vol 33, No 11, November 2007
18. Holt Claudia I, Max O. Hutchins and Roberta Pileggi. A Real Time Quantitative PCR Analysis and Correlation of COX-1 and COX-2 Enzymes in Inflamed dental Pulp Following Administration of Three Different NSAIDs. JOE. Vol 31, Number 11, November 2005.
19. Ingle J. Endodontics . Ed. Mc Graw Hill. 5^o ed. 2002
20. Jaber L., WD Swaim, RA Dionne. Immunohistochemical Localization of μ -Opioid Receptors in Human Dental Pulp. JOE. Vol. 29, NO. 2, February 2003
21. Jalil Modaresi, Omid Dianat and Abdollah Soluti. Effect of Pulp Inflammation on Nerve Impulse Quality with or without Anesthesia. JOE. Vol 34, No 4, April 2008.
22. Johnsen DC, Harshbarger J, Rymer HD. Quantitative assessment of
23. Johnsen DC. Innervation of teeth: qualitative, quantitative, and developmental assessment. J Dent Res;64 (special issue):555-63. 1985
24. Karabucak Bekir, Helmut Walsch, Yi-Tai Jou, Shlomoh Simchon and Syngcuk Kim. The Role of Endothelial Nitric Oxide in the Substance P Induced Vasodilation in Bovine Dental Pulp. JOE. Vol 31, No 10, October De 2005.
25. Karapanou Virginia, Duraisamy Kempuraj and Theoharis C. Theoharides. Interleukin-8 Is Increased in Gingival Crevicular Fluid from Patients with Acute Pulpitis. JOE. Vol 34, No 2, February 2008
26. Khan Asma A., Xiaoling Sun and Kenneth M. Hargreaves. Effect of Calcium Hydroxide on Proinflammatory Cytokines and Neuropeptides. JOE. Vol 34, No 11, November 2008.
27. Iliana Eli, Yoram Bar-Tal, Zvi Fuss, and Alon Silberg. Effect of Intended Treatment on Anxiety and on Reaction to Electric Pulp Stimulation in Dental Patients. JOE. Vol. 23, No. 11, November 1997.

28. Leffingwell Clifford S., Trudy A. Meinberg, Joshua G. Wagner, Gound Tom G., David B. Marx and Richard A. Reinhardt. Pulp Responses to Precise Thermal Stimuli in Dentin-Sensitive Teeth. JOE. VOL.30, NO. 6, JUNE De 2004.
29. Lepinski Allen M., Kenneth M. Hargreaves, Harold E. Goodis and Walter R. Bowles. Bradykinin Levels in Dental Pulp by Microdialysis. JOE. Vol. 26, No. 12; 744-747. December 2000.
30. Lin Sze-Kwan, Mark Yen-Ping Kuo, Juo-Song Wang, Jih-Jong Lee, Chih-hiang Wang, Shen Huang, Chia-Tung Shun and Chi-Yuan Hong. Differential Regulation of Interleukin-6 and Inducible Cyclooxygenase Gene Expression by Cytokines Through Prostaglandin-Dependent and -Independent Mechanisms in Human Dental Pulp Fibroblasts. JOE. Vol. 28, No. 3, March 2002
31. Liu L, Simon SA. Modulation of IA currents by capsaicin in rat trigeminal ganglion neurons. J Neurophysiol 2003; 89:1387–1401.
32. Matsushima K, Ohbayashi E, Takeuchi H, Hosoya S, Abiko Y, Yamazaki M. Stimulation of interleukin-6 production in human dental pulp cells by peptidoglycans from Lactobacillus casei . J Endodon 1998;24:252–5.
33. Mian Iqbal, Sara Kim and Frank Yoon. An Investigation Into Differential Diagnosis of Pulp and Periapical Pain: A PennEndo Database Study. JOE. Vol 33, No 5, May 2007.
34. Nakanishi Tadashi, Hirotoishi Shimizu, Yoshitaka Hosokawa and Takashi Matsuo. An Immunohistological Study on Cyclooxygenase-2 in Human Dental Pulp. JOE. Vol. 27, No. 6, June 2001
35. Narhi M. Functional characteristics of sensory nerve fibers of the pulp. Dentin sensitivity. Una revisión. JB Buccale, 13:75-96 1985
36. Nup Caroline, Paul Rosenberg, Harald Linke, Patricia Tordik. Quantitation of Catecholamines in Inflamed Human Dental Pulp by High-Performance Liquid Chromatography. JOE. Vol.27, No. 2, February 2001
37. Ricarte José Martínez, Vicente Faus Matoses, Vicente José Faus Llácer, Antonio Juan Flichy Fernández , Bibiana Mateos Moreno Dentinal sensitivity: Concept and methodology for its objective evaluation. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2008 Mar1;13(3):E201-6.
38. Rie Miyamoto, Masayuki Tokuda, Tetsuya Sakuta, Shigetaka Nagaoka and Mitsuo Torii. Expression and Characterization of Vanilloid Receptor Subtype 1 in Human Dental Pulp Cell Cultures. JOE. Vol 31, No 9, Septiembre de 2005.

39. Rutz J. Carson, John F. Hatton, Charles Hildebolt, Jason E. Wells, and Kevin C. Rowland. Localized Increases in Corticotropin-releasing Factor Receptors in Pulp after Dental Injury. JOE — Volume 33, Number 11, 11 2007
40. Shimauchi Hidetoshi, Shin-ichi Takayama, Makiko Narikawa-Kiji, Yoshio Shimabukuro and Hiroshi Okada. Production of Interleukin-8 and Nitric Oxide in Human Periapical Lesions. JOE. Vol. 27, No. 12. Diciembre 2001.
41. Silverthorn Dee U. Fisiología humana, un enfoque integrado. Médica Panamericana. 4^o edición. Bs As. 2008.
42. Spoto Giuseppe, Massimiliano Fioroni, Corrado Rubini, Domenico Tripodi, Giuseppe Perinetti and Adriano Piattelli. Aspartate Aminotransferase Activity in Human Healthy and Inflamed Dental Pulps. JOE. Vol. 27, No. 6, June 2001.
43. Spoto Giuseppe, Massimiliano Fioroni, Corrado Rubini, Domenico Tripodi, Mauro Di Stilio and Adriano Piattelli. Alkaline Phosphatase Activity in Normal and Inflamed Dental Pulps. JOE. Vol. 27, No. 3, March 2001.
44. Trowbridge Henry O. Intradental Sensory Units: Physiological and Clinical Aspects. Journal Of Endodontics. Vol. 11, No. 11, November 1985.
45. Trowbridge Henry O. Review of Dental Pain Histology and Physiology. Journal Of Endodontics. Vol 12, No 10, October 1986.
46. Tulay Yucel-lindberg, Arri Ahola, Jan Carlstedt-duke and Thomas Modeer. Induction of cytosolic phospholipase a2 mrna expression by interleukin-1b and tumor necrosis factor a in human gingival fibroblastos. 10360-3997/00/0600-0207 18.00/0 □ 2000 Plenum Publishing Corporation.
47. Warren Curt A., LeePeng Mok, Sharon Gordon, Ashraf F. Fouad and Michael S. Gold . Quantification of Neural Protein in Extirpated Tooth Pulp. JOE. Vol 34; Issue 1; January 2008.
48. Wells Jason E. Kv1.4 Subunit Expression is Decreased in Neurons of Painful Human Pulp. JOE Vol 33, No 7, 07 2007
49. Wells Jason E., Val Bingham, Kevin C. Rowland and John Hatton. Expression of Nav1.9 Channels in Human Dental Pulp and Trigeminal Ganglion. JOE. Vol 33, No 10, October 2007.
50. Wurm Cathy, Jennelle Durnett Richardson, Walter Bowles and Kenneth M. Hargreaves. Evaluación de los Funcional GABA, Receptors in Dental Pulp. JOE. VOL. 27, No. 10, October 2001.

51. Yun Sook Kim, Young Jae Kim, Sang Kyoo Paik, Yi Sul Cho, Tae Geon Kwon, Dong Kuk Ahn, Sung Kyo Kim, Atsushi Yoshida and Yong Chul Bae. Expression of Metabotropic Glutamate Receptor mGluR5 in Human Dental Pulp. JOE. Vol 35, No 5, May 2009